

Martin · Swarbrick · Cammarata

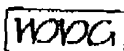
Physikalische Pharmazie

Pharmazeutisch angewandte
physikalisch-chemische Grundlagen

3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

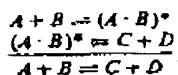
Herausgegeben
und vollständig überarbeitet von
Prof. Dr. H. Stricker, Heidelberg

Mit 350 Abbildungen und graphischen Darstellungen
und mit 162 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1987

Faktoren der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante 219



wofür gilt

$$\begin{aligned} \Delta G^\ddagger &= G_{(A \cdot B)^*}^\circ - (G_A^\circ + G_B^\circ) \\ -\Delta G^\ddagger &= (G_C^\circ + G_D^\circ) - G_{(A \cdot B)^*}^\circ \\ \Delta G^\circ &= \Delta G^\ddagger - \Delta G^\ddagger = (G_C^\circ + G_D^\circ) - (G_A^\circ + G_B^\circ) \end{aligned}$$

Nimmt ΔG^\ddagger jedoch große positive Werte an, so kann kein aktivierter Komplex gebildet werden, unabhängig davon, wie groß die negative Differenz an freier Energie zwischen Reaktanten und Reaktionsprodukten ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dann sehr klein. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß Katalysatoren die Natur eines aktivierten Komplexes ändern können, so daß in Gegenwart eines Katalysators die Werte von ΔG^\ddagger erniedrigt werden können und so die Reaktion eintreten kann.

Genauso wie eine Gleichgewichtskonstante den Ruhezustand charakterisiert, kennzeichnet eine Geschwindigkeitskonstante den dynamischen Zustand. Da diese sich auf molekulare Prozesse bezieht, sollte eine Betrachtung der mit der molekularen Bewegung verbundenen Eigenschaften im Prinzip ermöglichen, die Geschwindigkeitskonstante einer Reaktion zu berechnen. In Praxis konnten jedoch nur für eine geringe Anzahl von Reaktionen zwischen einfachen Molekülen oder Atomen deren Geschwindigkeitskonstanten auf der Basis eines Modells berechnet werden. Bei einfachen Reaktionen bestärkt jedoch die Übereinstimmung der Werte die Gültigkeit des Modells, so daß eine rein qualitative Diskussion hierüber gerechtfertigt erscheint.

Nach der Theorie des aktivierten Komplexes läßt sich für eine bimolekulare Reaktion die Geschwindigkeit wie folgt formulieren:

$$r = q \cdot [(A \cdot B)^*], \quad (102)$$

worin q die Häufigkeit bedeutet, mit der ein aktivierter Komplex zum Reaktionsprodukt führt.

Die Gleichgewichtskonstante für den aktivierten Komplex

$$K^* = \frac{[(A \cdot B)^*]}{[A] \cdot [B]} \quad (103)$$

steht mit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k wie folgt in Zusammenhang:

$$k = \frac{r}{[A] \cdot [B]} = q \cdot K^*. \quad (104)$$



Die reaktionsspezifische Geschwindigkeitskonstante hängt von verschiedenen Einflußgrößen ab, die im folgenden kurz abgehandelt werden sollen.

8.5.1 Temperatur

Bei den meisten Reaktionen erhöht sich im Bereich normaler Temperaturen die Geschwindigkeitskonstante um den Faktor 2 bis 3, wenn die Temperatur um 10 °C ansteigt. Genauer wird diese Abhängigkeit durch die Arrhenius-Gleichung (90) beschrieben.

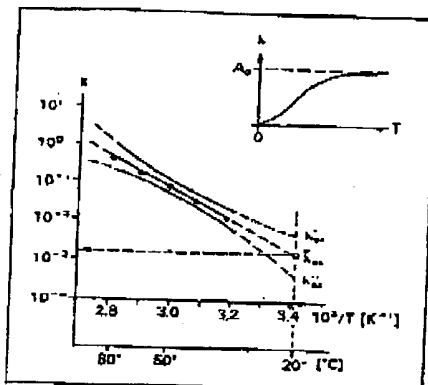
Sind A und E_a bekannt, läßt sich k an Hand dieser Gleichung für jede beliebige Temperatur berechnen. Folgende Beziehung erlaubt das auch, wenn statt A ein k_{T_1} -Wert bekannt ist:

$$\lg k_{T_2} = \lg k_{T_1} + \frac{E_a}{2.3 \cdot R} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 \cdot T_2} \right). \quad (105)$$

Eine weitere Möglichkeit, k für eine bestimmte Temperatur zu bestimmen, bietet die graphische Darstellung der Arrhenius-Beziehung (vgl. Abb. 8.13) in Form einer Regressionsgeraden (mind. vier k/T -Wertepaare!), die bis zum gesuchten k -Wert extrapoliert wird.

Sowohl bei der rechnerischen als auch bei der graphischen k -Bestimmung ist für weitere Schlußfolgerungen die Genauigkeit des extrapolierten Wertes von wesentlicher Bedeutung. Der Vertrauensbereich für die Regressionsgerade in Abb. 8.13 läßt sich nach

220 Kapitel 8 Grundlagen der Reaktionskinetik



k_{20} : extrapolierte Wert für 20 °C
 k_{20}^+ , k_{20}^- : untere und obere Vertrauensgrenze des extrapolierten Wertes

Arrhenius-Gleichung:

$$\lg k = \frac{E_A}{2.3 \cdot R} \cdot \frac{1}{T} + \lg A_0$$

Regressionsgerade:

$$\lg k = a + b_{1/T} \cdot \frac{1}{T}$$

oder:

$$\lg k = a + b_{1/T} \cdot \frac{1}{T}$$

Vertrauensgrenzen:

$$r = \bar{y} \pm B_r; k_{20}^+ = \bar{k} + B_r; k_{20}^- = \bar{k} - B_r$$

Abb. 8.13 Arrhenius-Diagramm zur Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k mit Vertrauensbereich.

Gleichung (106) berechnen (vgl. Hinweise in Kap. 1 und [14]):

$$y = \bar{y} \pm t \cdot S_{y,x} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{n(x - \bar{x})^2}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}} \quad (106a)$$

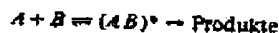
$$S_{y,x} = \left[\frac{\sum (y_i - b x_i - a)^2}{n - 2} \right]^{1/2} \quad (106b)$$

8.5.2 Löslichkeitsparameter

Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Zersetzungsgeschwindigkeit eines Arzneimittels

ist in der täglichen pharmazeutischen Praxis von großer Bedeutung. Obwohl man sich wegen der komplizierten Wechselwirkungen vor Verallgemeinerungen hüten muß, steht bei Nichtelektrolyten die Zersetzung offenbar mit den Löslichkeitsparametern von Lösungsmitteln und gelöstem Stoff in Zusammenhang.

Lösungen verhalten sich im allgemeinen nicht ideal, was durch Einführung des Aktivitätskoeffizienten korrigiert wird. Für die bimolekulare Reaktion über einem aktivierten Komplex



sollte die thermodynamische Gleichgewichtskonstante in Form der Aktivitäten a geschrieben werden, und zwar als

$$K^* = \frac{a^*}{a_A a_B} = \frac{C^*}{C_A C_B} \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma^*} \quad (107)$$

worin a^* die Aktivität im Übergangszustand und a_A und a_B die Aktivitäten der Reaktanten im Normalzustand darstellen. Somit erhält man aus der Geschwindigkeitsgleichung (102):

$$r = g \cdot C^* \quad (108)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (107) erhält man:

$$r = k \cdot C_A \cdot C_B \quad (109)$$

mit

$$k = k_0 \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma^*} \quad (110)$$

worin $k_0 = g \cdot K^*$ die Geschwindigkeitskonstante bei unendlicher Verdünnung ist, d.h. im idealen Zustand. Man beachte, daß durch die Aktivitätskoeffizienten der Zusammenhang zwischen dem Verhalten des gelösten Stoffes in der betreffenden Lösung zu dem in einer unendlichen Verdünnung zum Ausdruck kommt. Verhält sich die Lösung ideal, so werden die Aktivitätskoeffizienten in Gleichung (110) gleich 1 und damit $k_0 = k$. Dieser Umstand wurde in Gleichung (104) stillschweigend vorausgesetzt.

Der Aktivitätskoeffizient γ eines nicht zu polaren Nichtelektrolyten wird in verdünnter Lösung durch folgende Beziehung ausgedrückt:

8.5.1 Temperature

In most reactions, the speed constant in the range of normal temperatures is increased by a factor of 2 to 3 if the temperature rises by 10°C. This dependency is described in more detail by the Arrhenius equation (90).

If A and E_A are known, k can be calculated for any temperature based on this equation. This allows the following relationship even if instead of A , a k_{T1} value is known.

$$\text{[equation]} \quad (105)$$

The graphic visualization of the Arrhenius relationship (cf. Fig. 8.13) in the form of a regression line (at least four k/T value pairs!), which is extrapolated to the desired k value, offers another possibility to determine k for a specific temperature.

Both in the computer determination of k and in the graphic determination of k , the accuracy of the extrapolated value is of essential importance for further conclusions. The confidence range for the regression line in Fig. 8.13 can be.. according to...

Calculation of equation (106) (cf references in Chapters 1 and [14]):

[equation] (106a)

[equation] (106b)